

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

748

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(*Mention Médecine*)

PAR

Mojzesz RAJZMAN

Né le 26 décembre 1909, à Kielce (Pologne).

**Contribution à l'étude de la
Mélanodermie
au cours des Hépatites
(Étude critique)**

Président : M. M. LOEPER, Professeur.

PARIS

JOUVE & C^{ie}, EDITEURS

15, Rue Racine, 15

1936

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(*Mention Médecine*)

PAR

Mojzesz RAJZMAN

Né le 26 décembre 1909, à Kielce (Pologne).

**Contribution à l'étude de la
Mélanodermie
au cours des Hépatites
(Étude critique)**

Président : M. M. LOEPER, Professeur.

PARIS
JOUVE & C^{ie}, EDITEURS
15, Rue Racine, 15

1936

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	DESGREZ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRÉ.
Pathologie médicale et générale.	BRUMPT.
Pathologie chirurgicale	BAUDOUIN.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	ROUSSY.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
Clinique gynécologique	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBRÉDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	SERGENT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	BEZANÇON.
	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BERNARD (Étienne) Pathologie médicale.	GASTINEL Bactériologie.
BEZANÇON	DE GAUDART D'ALLAINES, Pathologie chirurgicale.
(Justin) Hydrologie.	GAYET Physiologie.
BOULIN Pathologie médicale.	GIROUD Histologie.
BULLIARD Histologie.	HAGUENAU .. Pathologie médicale.
CATHALA Pathologie médicale.	HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
CHEVALLIER . Pathologie médicale.	HAZARD Pharmacologie.
DOGNON Physique.	HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
FEY Urologie.	JOANNON Hygiène.



II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOL . Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY . Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING ... Anatomie pathologique.

MM.
 PETIT-DUTAILLIS .. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHTER Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
 AGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
 ABRAMI.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULÉ.
 CHABROL.
 CHIRAY.
 DONZELOT.
 DUVOIR.
 HARVIER.
 LIAN.
 PASTEUR-VAL-
 LERY-RADOT.
 SEZARY.

Clinique médicale.

MM.
 BASSET.
 BROCO.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 HEITZ-BOYER.
 MOURE.
 QUÉNU.
 SCHWARTZ.
 VELTER.

Clinique chirurgicale.

MM.
 ECALLE.
 GUENIOT.
 LE LORIER.
 LEVY-SOLAL.
 METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 WEIL-HALLE Puériculture.
 RUPPE Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE ET A MON PERE

*La plus douce espérance, c'est de
vous rendre en bonheur tout ce que
vous m'avez prodigué de sollicitude
et de dévouement.*

A MES SŒURS

A MES AMIS

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LOEPER

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.
Professeur de Clinique Médicale.
Membre de l'Académie de Médecine.
Commandeur de la Légion d'Honneur.

*Qui a bien voulu nous inspirer le
sujet de cette thèse et nous accorder
le grand honneur de la présider.*

*Expression de nos hommages res-
pectueux et de notre profonde recon-
naissance.*

A MES MAITRES DES HOPITAUX ET DE LA
FACULTE DE MONTPELLIER ET DE PARIS

INTRODUCTION

Il y a 54 ans, les premières observations de cirrhose bronzée furent publiées par HAROT et CHAUFFARD. En effet, en 1882, ces deux auteurs ont eu le mérite d'avoir isolé dans leur mémoire initial la première description clinique de la cirrhose pigmentaire et déjà une grande analogie clinique a été signalée entre la coloration de la peau au cours de cette maladie et au cours des autres affections, dont la principale est la maladie d'Addison. TROUSSEAU et TROISIER en parlaient. MM. AUSCHER et LEPICQUE, dans une communication à la S. B. à la même époque, constatent l'existence de deux pigments dans un cas de cirrhose pigmentaire. Le pigment ocre, ferrugineux et un autre qui leur a paru présenter des réactions le rapprochant de la mélanine. En 1897, M. LETULLE note l'existence d'un pigment mélanique qui lui paraît être un pigment cutané normal élaboré en quantités exagérées dans la couche de MALPIGHI. Parmi les observations récentes, MM. ACHARD et LEBLANC signalent la présence de pigment mélanique dans l'épiderme.

Tout de même, il ne semble pas que la mélanodermie ait été connue des anciens auteurs, au moins, quant à son origine et sa pathogénie. Car, quant à la constatation clinique de la mélanodermie, ALI-

BERT, en 1810, publie 3 cas de pigmentation anormale de la peau. A cette époque même et un peu après, certains auteurs ébauchent déjà des explications de ces cas étranges de pigmentation, les autres avouent leur ignorance. MARTINEAU (1863) constate un cas de mélanodermie parasitaire, TANQUEREL DES PLANCHES signale le liseré gingival dans le saturnisme. Les autres comme SABARÉANU (1908) publie un cas de mélanodermie indépendante de toute maladie, autrement dit d'étiologie inconnue. Actuellement, il faut le bien avouer, ne trouve-t-on pas des cas de mélanodermie d'étiologie obscure ? — d'apparence au moins.

On trouve, il est vrai, des mélanodermies par essences parfumées par eau de Cologne ou mal. de Berlock, par l'acide acétique, mais également des mélanodermies diffuses respectant les muqueuses d'étiologie indéterminée (S. MOUSSOIR, 1831).

Si donc certaines mélanodermies, comme l'addisonienne p. ex., ou de la cirrhose pigmentaire, ont fait couler beaucoup d'encre, les autres, dues au dysfonctionnement des glandes à sécrétion interne ou aux hépatites diverses, ont été peu étudiées ou plutôt insuffisamment classées. Mon Maître, le Prof. M. LOEPER, qui a bien voulu m'inspirer le sujet de cette thèse, en publiant à la Soc. Méd. des Hôp. en 1925-26, ses travaux sur la mélanodermie et les variations du soufre sanguin et l'aminoacidémie « combla une lacune dans la pathogénie des mélanodermies » (SÉZARY, séance du 19 février 1926).

CARACTERES DE LA MELANODERMIE

La mélanodermie des cirrhoses bronzées n'est pas due au pigment ocre, comme on le croyait jadis, mais à un pigment banal qui n'a rien de commun avec le fer et qui n'est autre que la mélanine. Cliniquement — c'est une modification de la coloration des téguments, qui se traduit essentiellement par une teinte qui va du café au lait au brun-foncé et même au brun-rouge. Cependant, il existe tous les intermédiaires entre ces colorations. Il y a d'abord la teinte chocolat, la teinte ardoisée, la teinte mine de plomb. Il y a en somme des teintes variables suivant le reflet qui indiquent que la mélanine est une substance dont les transformations sont fréquentes au contact de l'air et qui peuvent aller de la coloration nettement jaune ou brun aux colorations plus ardoisées ou plus mine de plomb.

Cette mélanodermie est plus marquée aux parties découvertes, telles qu'aux mains, au pourtour des yeux; elle a également une prédilection pour certaines régions, particulièrement les régions génitales, mammaires; parfois, elle existe sur tout le corps avec simplement une exagération en ces divers points. La coloration est souvent assez uniforme, et sur ce fond uniforme se hérissent en quelque sorte de petites

taches plus foncées. En général la pigmentation ne se produit pas sur les muqueuses; il est tout à fait exceptionnel qu'elle existe sur la langue, ou la face interne des joues ou, comme dans une observation de Marcel LABBÉ, à la paupière.

Au point de vue de sa localisation, ceci est très important. La mélanodermie est due à l'accumulation dans les couches profondes de l'épiderme d'un pigment qui est le pigment normal de notre peau, mais qui exagère sa quantité, et même sa qualité, et qui, tout en ayant la même localisation, a une intensité plus grande ou bien parce que plus abondant ou parce que plus évolué.

Ce pigment est une mélanine, qui n'est pas une substance ferrugineuse comme le pigment ocre, mais une substance protéique, un dérivé des albumines, une transformation de celles-ci en acide aminé mais qui s'adjoint en général une quantité de soufre assez considérable.

En somme c'est une substance thyo-aminée ou amino-soufrée.

La pigmentation dans les hépatites.

Si la mélanodermie est un des caractères de la cirrhose, dite bronzée, on peut néanmoins voir d'autres états hépatiques où la peau est pigmentée, et que quand cette pigmentation se surajoute et s'exagère dans la cirrhose bronzée, il ne s'agit là que d'une

exagération d'un processus connu depuis longtemps, qui est la mélanodermie des hépatiques.

Les vieux auteurs en effet, il y a 60 ou 70 ans, tels que MURCHINSON, HARLEY ont insisté déjà sur la teinte noire des hépatiques (« bistre » sous les yeux chez les hépatiques, ou bien taches jaunes sur la peau — chloasma).

Le Pr. M. LOEPER disait souvent : « il y a plusieurs hépatiques : l'hépatique vert ou ictérique, l'hépatique rouge-pléthorique et l'hépatique noir avec troubles hépatiques et modification de la coloration tégumentaire ».

MURCHINSON dans ses leçons de 1877 écrivait : « les taches ne sont pas rares dans les troubles fonctionnels du foie, elles sont quelquefois limitées, quelquefois étendues. Les gens du monde les désignent sous le nom de tache du foie, sur quoi ils n'ont peut-être pas tort, car il semble qu'elles résultent souvent d'une modification, d'une oxydation imparfaite ou d'une production exagérée du carbone dans les désordres du foie; mais elles peuvent provenir d'autres causes ».

Or le carbone n'est pour rien dans cette pigmentation.

Si on recherche les observations publiées, on retrouve beaucoup de cas d'hépatites, où la peau était noire et quelquefois de façon bien marquée, mais souvent de façon différente de la coloration qu'on a chez les cirrhotiques bronzés à pigment ferrugineux.

MM. GILBERT et LEREBoullet qui se sont beaucoup occupés de la question, disent que la mélanodermie tenait chez les hépatiques à la quantité de pigment biliaire accumulé sous la peau et qui agissait plus ou moins directement sur l'épiderme; ils ont publié des observations assez nombreuses de cirrhoses ou d'hépatites avec pigmentation bronzée, pigmentation noire avec mélanodermie à cheval sur l'ictère.

M. le Prof. LOEPER cite beaucoup d'observation de ce genre :

Une, concernant une cirrhose alcoolique hypertrophique, chez un homme de 47 ans, avec faciès pigmenté. Il s'agissait d'un éthylique qui absorbait deux litres de vin par jour, un verre de rhum et 5 absinthés. Il présentait une mélanodermie particulièrement marquée à la face, aux mains et aux organes génitaux.

D'autres malades présentent une affection cirrhotique biliaire avec teinte ictérique très prononcée; Un malade, en particulier, avait une teinte noirâtre « qui s'accroissait de plus en plus au fur et à mesure qu'il était jaune, mais qui, tout en étant noir, restait jaune ».

Voici, encore une observation publiée par le Pr LOEPER. Une malade atteinte de cancer utérin présente des accidents de compression des uretères, de la fièvre et qui mourut dans un état de cachexie progressive. La face était pigmentée et donnait presque le masque de la grossesse. Les seins également pigmentés avec des vergetures noires sur la peau,

le dos des mains, le cou, la face inférieure des cuisses présentaient la même coloration. L'autopsie montre des reins énormes, une hydronéphrose unilatérale; des surrénales volumineuses avec surrénalité miliaire diffuse; foie de type cardiaque et infectieux qui était vraisemblablement la cause de la mélanodermie.

**Sur les phénomènes d'asystolie, qu'on retrouve
dans quelques observations.**

Dans une thèse récente (1935) de M. DE VERICOURT, il est question d'un certain nombre de malades présentant des troubles cardiaques en rapport avec une cirrhose bronzée que l'auteur groupe sous le nom du « syndrome endocrino-hépto-myocardique ». Les observations dans ce travail consciencieusement fait, sont très intéressantes et de grande valeur. Plus intéressant encore est un cas — tout au moins pour le travail en question — qui appartient à M. le Prof. LOEPER, et chose curieuse, est rangé dans les cirrhoses pigmentaires avec asystolie, avec quelques réserves très justifiées, car c'est en réalité une asystolie avec pigmentation.

Voici l'observation de (MM. LEMAIRE, ROY, MALLARMÉ). « M. Leco... âgé de 54 ans, garçon de magasin, accuse depuis un mois une dyspnée presque continue, s'accusant surtout à l'effort. Elle oblige parfois le malade à se lever la nuit, tant le décubitus lui est insupportable. En même temps que la dyspnée, sont apparus des œdèmes des membres inférieurs, de l'oli-

gurie coïncidant avec une distension abdominale et une augmentation du poids. Le début de ces accidents a été, dans l'ensemble, assez brusque. Rien, dans les antécédents, ne le faisait prévoir : à part une fièvre typhoïde dans l'enfance, deux accès de paludisme et quelques accès dysentériques aux colonies, le malade s'est toujours bien porté. Il n'a jamais contracté de maladies vénériennes et son passé n'est pas entaché de rhumatisme articulaire.

Depuis 5 ans, cependant, les fonctions génitales ont fléchi. Depuis un mois surtout, elles sont frappées d'impuissance.

Depuis un an ou deux, le système pileux s'est atrophié, en particulier dans la région des cuisses, aux aisselles, au pubis. La queue du sourcil a été de moins en moins fournie, mais la barbe est restée ce qu'elle était. Depuis quelques mois, ce sont instituées une certaine frilosité, une tendance au sommeil diurne, avec insomnie nocturne.

A l'examen, on est frappé par une coloration brunnâtre de la peau, installée depuis peu, avec prurit généralisé assez intense. Le malade est légèrement cyanosé et ictérique. Il présente des œdèmes accentués des membres inférieurs, prenant le godet. Le cœur paraît augmenté de volume, les bruits sont rapides et irréguliers. On ne perçoit ni bruit de galop, ni souffle. La tension artérielle est basse : Max. : 10, min. : 7. Le pouls bat à 110. Le foie est gros, sensible, débordant d'un travers de main sous le rebord costal.

L'auscultation des poumons fait percevoir quelques râles de bronchite, sans signes d'épanchement pleural. Les urines sont rares, contiennent des traces d'albumine, mais n'ont jamais contenu de sucre. Le système nerveux est normal, les réflexes tendineux et pupillaires ne sont pas modifiés. On remarque l'atrophie du système pileux, les testicules atrophiés. L'épreuve du dynamomètre objective une importante diminution des forces musculaires.

Examens complémentaires :

La Radiographie montre une augmentation de volume globale de la masse cardiaque, un ventricule gauche particulièrement développé, des ombres hilaires fortement accentuées.

L'Electrocardiogramme montre un flutter, coupé d'extra-systoles ventriculaires. L'accident T, visible en D¹ est inversé.

Le Métabolisme basal est abaissé de 3, 8 %.

Le Wasserman est négatif.

La glycémie est sensiblement normale (1 gr. 24, 1 gr. 93, 1 gr. 18).

Le dosage de l'urée sanguine montre 0 gr. 32 d'urée par litre.

Malgré les toni-cardiaques et l'extrait thyroïdien, les œdèmes s'accusent de jour en jour, la dyspnée s'accroît, et le malade succombe au bout d'un mois ».

Ce malade pouvait donc être considéré soit comme un mélanodermique avec œdèmes et fatigue cardiaque, soit plutôt comme un cardiaque avec œdèmes et mélanodermie.

D'ailleurs l'autopsie fut faite et publiée dans la thèse de DE VÉRICOURT; elle montra nettement que le foie est un foie cardiaque absolument typique, avec dilatation des capillaires absolument patente.

Il ne semblait pas que ce malade eut de dépôt ferrugineux. Il y a d'autres travaux sur les complications cardiaques des cirrroses, un travail de MM. ALTHAUSEN et KERR en particulier. Ces auteurs rapportent dans « l'Endocrinology » 4 observations, dont 3 probantes où il s'agit de pigmentation bronzée et de cardiopathie secondaire. La 4^e observation est relative à un sujet de 21 ans; voici son résumé :

Le malade est hospitalisé en mars 1931 pour dyspnée d'effort et œdèmes des membres inférieurs. En 1919, arrêt de croissance lors d'une grippe. Absence de mutation de voix. Absence de désir sexuel. En 1929, on note une coloration anormale des téguments, l'apparition de dyspnée. A l'examen : hypertrophie du foie, élargissement cardiaque avec fibrillation auriculaire, une basse tension (Max. 8, min. 6).

En 1931, (à son entrée alors), le malade présente une mélanodermie surtout marquée au bras, partiellement masquée par une cyanose, l'infantilisme génital, perte des poils avec un foie énorme, un très gros cœur, des extrasystoles.

L'auteur croit qu'il s'agit d'hémochromatose. Il n'y a pas d'autopsie. Pourtant on a l'impression qu'il s'agit d'un cardiaque avec asystolie et pigmentation.

Voici donc une série de cas où le foie est atteint tantôt cirrhotique : cirrhose de LAËNNEC, ou cirrhose

biliaire, tantôt syphilitique, tantôt même cancéreux. Une série de cas unis par deux signes communs : d'une part, la mélanodermie qui n'est pas une mélanodermie de siderose, et d'autre part, l'augmentation de volume du foie et l'atteinte de celui-ci.

Evidemment, on pourrait mettre en valeur cette mélanogénèse chez un très grand nombre de malades en faisant des applications, soit des ventouses, soit des vésicatoires, soit même en les exposant aux rayons ultra-violets ou en leur donnant des substances arsénicales. Ainsi que GILBERT l'avait vu, il y a des gens qui sont susceptibles de faire spontanément de la mélanodermie sous l'influence d'une irritation momentanée. Et il y a des observations de MICHEL, en particulier un cas où chez un cirrhotique en puissance mélanogénique, on vit apparaître sous l'influence minime, mécanique, une poussée de mélanodermie.

En tout cas, il paraît bien, que chez tous ces malades, le foie soit en cause; que ce sont les troubles du foie qui produisent la mélanodermie et il paraît absolument certain que le foie lui-même peut produire cette pigmentation en dehors de la cirrhose bronzée dite siderosique ou ferrugineuse.

L'interprétation de la mélanodermie.

Cette question est délicate. MM. GILBERT, HERCHER et LEREBoullet ont étudié particulièrement la mélanodermie des cholémiques. Ils ont pensé que tous les individus qui sont mélanodermiques ont une coloration du sérum plus accentuée qu'à l'état normal et par conséquent la bilirubine de ce sérum doit être notablement accrue. Ces auteurs ont émis une hypothèse que l'irritation de la couche profonde de l'épiderme par la bilirubine était capable de faire naître du pigment mélanique. Cette hypothèse n'est pas très discutable; elle paraît vraisemblable. En tous cas, si ce n'est pas la bilirubine qui est en cause, il se peut que ce sont les sels biliaires qui irritent la peau et produisent la mélanine. Mais là, où on ne peut plus être d'accord avec ces auteurs, c'est quand ils disent, que la bilirubine venant du globule rouge, pourquoi ne ferait-elle pas de la mélanine ? En effet en parlant de « l'ictère noir » ils disent ceci : « Il semble qu'il s'agit plutôt d'ictère avec une mélanodermie secondaire due non seulement à l'imprégnation de la peau par les pigments biliaires, mais à la transformation de ceux-ci en mélanisme ».

« Il semble bien que la bilirubine vienne de globule rouge, mais qu'elle soit singulièrement déviée, car c'est une substance colorante qui vient de la partie pyrolée de la partie colorante de l'hémoglo-

bine et qui ne peut pas faire autre chose que de la bilirubine, à moins de combinaisons très complexes que l'organisme ne peut pas faire », dit le Prof. LOEPER.

Et, par conséquent, les deux produits sont totalement différents et que l'un ne peut pas se transformer dans l'autre.

Il faut donc chercher une autre explication. Les auteurs qui ne voyaient la pigmentation que dans les cirrhoses bronzées ont dit : c'est le fer qui fait la mélanodermie. Mais le fer et la mélanine sont deux substances totalement différentes : la 1^{re} se colore par le ferrocyanure et la seconde ne se colore pas. D'autre part, il est manifeste qu'il y a pigmentation mélanique dans certains cas où il n'y a pas de fer.

Le pigment mélanique donc ne dérive pas du pigment ocre, comme le croyait jadis CASTAIGNE. « Ce sont des substances diamétralement opposées, qui se superposent ». Il y a entre eux, communauté d'origine et non filiation », dit le Prof. LOEPER. En effet, elles peuvent venir toutes les deux des globules rouges, de la « même souche », car les hématies sont formées de globuline et d'hémoglobine; l'hémoglobine elle-même est faite de globine et hématine et cette dernière de fer et de substance protéique. Or cette substance protéique est composée d'azote aminé et de soufre. Nous voyons donc que les débris cellulaires ou les résidus protéiques peuvent faire de la mélanine comme le fer du pigment.

HYPOTHESES SUR L'ORIGINE DE LA MELANODERMIE

Si au point de vue nature de produit, on a une affirmation formelle, on n'est plus d'accord au point de vue origine de cette mélanodermie.

Est-ce le foie tout seul qui est en cause ?

Dans toutes les observations, il est particulièrement touché. Mais pour être plus complet, il faudra voir si en dehors de théorie hépatique il n'existe pas d'autre qui puisse expliquer la mélanodermie.

Or, dans certains cas des observations citées ci-dessus, il est facile de remarquer qu'il y avait disparition des poils, une modification des organes génitaux, atrophie testiculaire etc. en un mot, un syndrome endocrinien net.

Au point de vue clinique, on connaît des pigmentations où le foie n'est pas en cause — de sorte que, la recherche des stigmates endocriniens, et au point de vue anatomique, la recherche des lésions anatomiques des glandes endocriniennes, s'imposait.

M. le Prof. LOEPER a fait cette recherche et trouvé dans la cirrhose bronzée un état d'altération des glandes, un état d'encombrement de la surrénale par du pigment et, dans d'autres cas, ce même encombrement des thyroïdes, de la glande pituitaire,

de l'hypophyse, en un mot de toutes les glandes y compris l'ovaire et les glandes génitales mâles.

Les deux auteurs, qui les premiers se sont occupés de cette question, décrivent un infantilisme avec atteinte des surrénales. En 1912, CLAUDE et SOURDEL ont publié deux observations : l'une concernant un homme de 54 ans présentant tous deux à peu près les mêmes symptômes, sauf que chez l'un, la maladie se termine par la tuberculose. Leurs états étaient caractérisés par de l'amaigrissement, coloration bronzée des téguments, basse tension et une sech. de la peau, un gros foie, une rate appréciable. Tous les deux présentaient, en outre, l'impuissance génitale, avec une diminution de volume des testicules, disparition des poils axill. et pubiens, sourcils et même de la moustache.

MM. CLAUDE et SOURDEL, ayant examiné ces malades à l'autopsie ont conclu : « De faits que nous avons étudiés, il résulte qu'il existe chez certains sujets tuberculeux ou alcooliques, atteints de cirrhose légère ou présentant des modifications hépatiques atténuées, en dehors de tout diabète, un syndrome caractérisé par la pigmentation, l'asthénie, la déchéance des fonctions génitales, la perte des caractères sexuels secondaires, tous phénomènes traduisant une altération fonctionnelle des glandes à sécrétion interne, plus ou moins accusée suivant le cas.

A ce syndrome clinique, répondent des lésions du foie, de la rate et des diverses glandes endocrines, en particulier une surcharge en pigments noirs et en

pigments ocres, en général bien caractérisée ». Autrement dit : syndrome polyglandulaire greffé sur un foie en mauvais état. Tout récemment (1935), MM. CLERC, BASCOURRET et R. ANDRÉ ont émis la même hypothèse, ainsi que M. DE VARICOURT dans sa thèse.

Mais est-il nécessaire qu'une cirrhose soit bronzée c'est-à-dire qu'il y ait du pigment ocre dans les viscères pour déterminer ces altérations endocriniennes, surrénales, hypophysaires et peut-être même d'autres organes ? Certainement non. Car, si l'on paraît surpris aujourd'hui de voir apparaître un syndrome infantile chez les cirrhotiques bronzés, on ne se rend pas compte que tout le monde l'a constaté dans les cirrhoses les plus banales. En effet, beaucoup de cirrhoses s'accompagnent des signes endocriniens : d'abord l'hypotension artérielle qui est peut-être d'origine surrénale, puis les manifestations de sécheresse de la peau d'origine thyroïdienne et les manifestations pubiennes d'origine ovarienne ou hypophysaire. MM. LAIGNEL-LAVASTINE, TROISIER et BOQUIEN ont même dit : (dans leur article publié en 1931, au Bull. de Soc. Méd. Hôp.), nous en aurions beaucoup plus si on cherchait d'avantage. Ces mêmes auteurs ont rappelé 7 observations de cirrhose très banale où les malades, femmes ou hommes, étaient âgés de 40-64 ans et présentaient des symptômes analogues à ceux décrits dans les observations précédentes.

MM. PAISSEAU et OUMANSKY (S. M. H. 1930) ont

pensé un jour, que l'acromégalie pouvait être en rapport avec une lésion hépatique compliquée de troubles hypophysaires; mais on a dit depuis, que peut-être l'acromégalie était parallèle ou antérieure à cette lésion.

Quant aux lésions surrénales, elles sont très fréquentes au cours de cirrhoses. M. le Prof. LOEPER a jadis écrit avec OPPENHEIM un article sur les surrénales dans le Traité de médecine de DEBOVE, où, en effet, les auteurs disent, que l'alcoolisme avait souvent un retentissement hépatique et une action toxique sur les surrénales qui étaient souvent atrophiées et même sclérosées.

Voici un exemple de perturbations des surrénales typiques : Une malade de BRAULT, femme de 53 ans, blanclisseuse, éthylique, cachectique, présentait une quantité d'ascite considérable, un teint qui n'était ni brun, ni roux, mais mine de plomb. Le coefficient azoturique était très faible. Elle mourut dans le coma. A l'autopsie : cirrhose annulaire, mais surrénales scléreuses, couche corticale épaisse, très réduite, grosse masse fibreuse péri-capsulaire; phlébite centrale; atrophie également de la couche médullaire, épaississement fibreux considérable et réticulum abondant dans les surrénales avec parfois des vraies travées fibreuses. On y trouve également une quantité assez importante de pigment non pas ocre, mais noir c'est-à-dire assez analogue au pigment mélanique.

Voilà donc une hypothèse de la participation endo-

crinienne et surtout des surrénales, et production de la mélanodermie chez des gens qui ont une affection hépatique, cirrhotique et même cardiaque.

On a prétendu que ces malades présentaient un trouble de la pigmentation d'origine sympathique, c'est-à-dire que le sympathique pouvait être inhibé au cours des cirrhoses. Malgré les belles recherches d'ordre anatomique et physiologique qui ont été faites, dit le Prof. LOEPER, il ne semble pas qu'on doive incriminer une altération sympathique dans la production de la mélanodermie des cirrhotiques ou tout au moins si on l'incrimine, on n'en a pas la preuve.

Il reste la théorie clinique, sans accuser particulièrement un organe ou un autre, sans innocenter le foie ou donner la prédominance aux autres appareils, il faut dire que la mélanine est un produit amino-soufré. Il faut donc chercher chez les gens qui présentent une mélanodermie, des variations de l'équilibre aminé et soufré de l'organisme. La peau ne peut faire de pigment qu'avec une certaine quantité de substances données quand ces substances s'accroissent, car la pigmentation est une sorte d'élimination des substances en trop dans l'organisme.

MELANOGENESE

VERNE, en étudiant les pigments des crustacés décapodes, conçoit ainsi le mécanisme de la mélanogénèse :

Sur un pigment amino-acide que l'auteur appelle « accepteur » agit un complexe catalytique, formé de fer ou soufre et d'une substance activante, tyrosinase en présence d'oxygène. Il résulte de cette action un produit d'oxydation et de condensation moléculaire, le pigment mélanique.

Mais c'est aux recherches de MEIROWSKI; et surtout de BRUNO-BLOCH d'une part, et M. le Prof. LOEPER de l'autre, que nous devons les notions actuelles sur la constitution chimique et l'origine les plus probables du pigment mélanique.

M. Bruno BLOCH distingue des mélanoblastes et mélanophores. Seules, les mélanoblastes, cellules basales, épithéliales, ectodermiques qui sont mélanogènes et dont la réaction de la Dopa (dioxypénylalanine) est positive. Ce sont surtout les cellules rameuses de Langerhans (P. MASSON) qui jouent un rôle régulateur primordial dans l'histo-physiologie cutanée. La dopa réaction est positive en ce sens, qu'elle colore non seulement le pigment figuré dans les cellules basillaires et cellules de Langerhans, mais encore, une

substance différente du pigment et qui inhibe plus ou moins le cytoplasme. Pour Br. BLOCH, il s'agit d'une substance amorphe qui précède l'apparition du pigment et qui agissant à la manière d'un ferment sur un chromogène incolore tel que la dioxyphénylalanine, produit la mélanine. Il attribue sa formation à un processus d'oxydation, sous la dépendance d'une oxydase à réaction spécifique vis-à-vis d'une seule substance, la dioxyphénylalanine.

D'après les recherches de M. Bruno BLOCH apparaît une première condition de production de la mélanodermie : l'augmentation des dérivés aminés mélanogènes et une seconde condition : l'exagération du pouvoir excitant de la peau. M. le Prof. LOEPER en ajoute une troisième : la quantité de soufre contenu dans la peau.

Guidé par ce point de vue que la mélanine est une substance soufrée, fait à peu près négligé par tous les auteurs, M. le Prof. LOEPER, effectua des recherches sur le métabolisme du soufre dans les mélanodermies..

Ces recherches prouvent de façon indiscutable que chez les mélanodermiques, alors même qu'il y a augmentation possible du fer dans le parenchyme, il y a augmentation du soufre non seulement du foie, mais dans l'épiderme. Il y a dans le foie 2 gr. de soufre au lieu de 90 cgr.; dans les surrénales presque 7 gr. au lieu de 3 gr.; dans l'épiderme 0,30 gr. au lieu 0,10 gr.

Rien ne prouve cependant, que cette accumulation

de soufre soit cause de la mélanodermie. Evidemment, mais le fait qu'il existe, et qu'il est dans l'épiderme, tend bien à prouver qu'il n'est pas là pour rien puisqu'il constitue la mélanine. Car « les mélanines sont soufrées et donnent de 1 à 9 p. 100 de soufre; et si l'extraction de ce soufre ne modifie point leur coloration (HEINLEIN) il ne s'ensuit pas que sa présence n'ait point été indispensable à leur évolution chimique ou à leur oxydation.

Le soufre est le test de la mélanine, comme le fer l'est de la rubigine » (P^r LOEPER).

En effet, il résulte des recherches de M. le Prof. LOEPER que le soufre sanguin est accru dans des proportions notables et fréquemment dans les cirrhoses même banales et non pigmentaires. Dans les asystolies, il est encore accru le plus souvent. La caractéristique du sang de ces malades est une augmentation du soufre qui porte surtout sur le soufre neutre. En effet, le rapport d'oxydation du soufre est diminué, puisque le soufre neutre représente 30 à 40 % du soufre total au lieu de 20 % chiffre normal. On connaît en effet, le rôle capital du foie dans le métabolisme du soufre, c'est-à-dire d'oxydation et de fixation.

Le foie pathologique est incapable évidemment de le fixer et il est naturel de le voir s'accumuler dans l'appareil circulatoire et secondairement provoquer la mélanodermie.

ROLE DE L'ACIDE ASCORBIQUE DANS LES MELANODERMIES

Des travaux de M. Bruno BLOCH, il résulte, que si l'oxydation augmente (dopa oxydase), le pigment s'accroît et il y aura pigmentation. Mais si les corps qui s'opposent à cette oxydation- viennent à manquer il y aura aussi pigmentation.

M. GYORGYI a, en effet, montré que lorsqu'on donnait de la vitamine C ou l'acide ascorbique à des malades addisoniens avec mélanodermie marquée, on éclaircissait leur peau. Dans un article publié récemment (1933) par M. ZULE, on trouve encore le cas d'un malade mélanodermique qui voit disparaître sa mélanodermie en mangeant une quantité notable de citrons. On sait, en effet, que l'acide ascorbique est un extrait du citron, substance d'une activité très grande qui n'est autre que la vitamine C. Dans le service de M. le Prof. LOEPER, la mélanodermie d'une femme, véritable négresse, a disparu sous l'influence d'acide ascorbique.

On s'est donc demandé si la mélanodermie des cirrhoses et de la maladie d'ADDISON, tout en n'ayant pas la même origine mais peut-être la même composition chimique, ne pouvait être traitée par l'acide ascorbique.

Dernièrement, à la société médicale des Hôpitaux de Paris, MM. LAYNI, RAVINA, DONNART et OREISTEIN ont publié une observation d'un malade présentant une cirrhose avec une mélanodermie, et dont la laparotomie exploratrice confirma le diagnostic clinique. Ils ont fait prendre à leur malade par voie buccale 0,05 gr. d'acide ascorbique par jour en continuant ce traitement pendant un mois; puis 6 et 10 comprimés par 24 h. En 4 mois, le malade avait absorbé 32 grammes d'acide ascorbique. Les signes de cirrhose n'ont pas été modifiés et peut-être même le foie est-il devenu plus gros, mais il eut une modification remarquable de la mélanodermie chez ce malade que ses camarades appelaient « nègre de la Martinique » bien qu'il fut de pure souche française; il se mit à débrunir de telle sorte qu'il arrive à une coloration presque normale quand il fut présenté à la S. M. H. « Il nous suffira de dire, disent les auteurs, pour le moment que nous avons été conduits à utiliser l'acide ascorbique en raison du rôle important que paraît jouer la vitamine C dans les processus biologiques d'oxydo-réduction ».

Ils devraient dire « acido réduction ». L'acide ascorbique est un produit réducteur qui empêche l'oxydation et comme la mélanine dépend de l'oxydation, le fait d'avoir trop ou pas assez d'acide ascorbique, modifie l'opposition que cet acide fait à la mélanodermie.

On se demande si cette vitamine C, ou cet acide ascorbique qui naît des surrénales mais, qui, peut-être,

aussi, se forme dans le foie, et qui est un produit dérivé du sucre, un glucide lactonique transformé, ne joue pas aussi, son rôle dans la mélanodermie. Il serait loisible d'admettre l'hypothèse que l'acide ascorbique pourrait peut-être empêcher la mélanodermie, et que par conséquent, son absence pourrait faciliter son apparition.

Or le foie et le surrénale sont les deux organes principaux de création, d'utilisation, de destruction, de transformation des acides aminés. Le foie et la surrénale sont les deux organes de transformation et fixation du soufre; le foie et la surrénale sont les deux organes de production de formation d'acide ascorbique, ou Vit. C. Il est donc vraiment curieux, et ce n'est pas d'une imagination excessive, de constater qu'ils sont presque toujours accouplés quand il y a modification de la peau et que la mélanodermie, même de la cirrhose bronzée, a besoin pour l'expliquer, de la participation fréquente de ces différents organes associés au foie.

Cela ne change d'ailleurs rien à la constitution de la mélanine, qui est toujours la même dans tous les cas, qu'il s'agisse de la mélanodermie d'ADDISON; qu'il s'agisse de la mélanodermie des cirrhoses, des cirrhoses bronzées, pigmentaires ou ferrugineuses.

CONCLUSIONS

La mélanodermie est « une ». Elle est toujours produite par la mélanine comme son nom l'indique. La mélanine est une substance amino-soufrée qui se dépose dans la couche profonde de l'épiderme.

Toute augmentation de la matière mélanogène, toute augmentation du soufre non oxydé peut augmenter cette mélanodermie. Or, cette augmentation de l'une ou de l'autre, se rencontre dans toutes les insuffisances hépatiques, qu'elles soient bronzées, asystoliques, cirrhotiques ou ictériques.

On peut admettre que la diminution de vitamine C, facilite la mélanodermie. Les observations de MM. LAYNI, RAVINA, DONNRAT et OREISTEIN concernant une cirrhose et de MM. GIORGI et ZUHL concernant une maladie d'ADDISON, prouvent en plus, que toutes ces mélanodermies sont les mêmes, et quand elles existent avec une cirrhose bronzée, elles lui sont purement et simplement surajoutées.

Vu, Le Doyen,

G. ROUSSY.

Le Président de la Thèse,

LOEPEP.

Vu et permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALTHANSEN et KERR. — Hemochromatose. *Endocrinology* 11 : 377, 1927; 17 : 621, 1933.
- BRUNO BLOCH. — Nouvelles recherches sur le problème de la pigmentation dans la peau. *Bull. de la S. franç. de Dermatol. et Syphiligr.* N° 10, 1921.
- CLAUDE et SOURDEL. — Hémosidérose viscérale et insuffisance pluriglandulaire. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 3 juillet 1912.
- CLERC, BASCOURRET et ANDRÉ (R.). — Cirrhose pigmentaire avec atrophie testiculaire et insuffisance grave du cœur. *Soc. Méd. Hôp.* 5 juillet 1935, N° 24, p. 1228.
- GILBERT et LEREBoullet. — Les mélanodermies d'origine biliaire. *Soc. Méd. Hôp.* 2 mai 1902.
- GYÖRGYI. — Vitamine C, adrénaline et surrénale. *D. M. W.* N° 22, 27-V-1932.
- HEINLEIN. — Zur kenntniss Melanotischer Pigmente. *Biochemische Zeitschrift*, Berlin, 1924.
- LABBÉ, BOULIN. — Hirsutisme, diabète et mélanodermie. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1924.
- LAIGNEL-LAVASTINE, TROISIER, BOQUIEU. — Association de la Cirrhose du foie à une dépilation et à une insuffisance thyro-ovarienne. *Bull. Soc. Méd. Hôp.* 25 mai 1931.
- LAIGNEL-LAVASTINE. — Mélanodermie et sympathique.
- LAYNI, RAVINA, DONNART et OREISTEIN. — Cirrhose pigmentaire. Rétrocession très prononcée de la mélanodermie en quatre mois sous l'influence de fortes doses d'acide ascorbique. *Soc. Méd. Hôp.*, 20 décembre 1935.
- LOEPER. — La thiémie normale et pathologique. *Progrès Médical*, 1926, N° 46.

LOEPER, DECOURT et OLLIVIER. — La mélanodermie surrénale et les variations du soufre sanguin. *Soc. Méd. Hôp.*, 1926, 19 février.

———. Le soufre et la mélanodermie des Cirrhoses. *Soc. Méd. Hôp.*, 26 mars 1926.

LOEPER, DECOURT et TONNET. — La destruction des hématies libère le soufre. *Soc. B.*, 6 mars 1926.

LOEPER, GARCIN et LESURE. — Fonctions thiopexiques et thioxydante des surrénales. *Soc. B.*, 24 juillet 1926.

———. Fonctions thiopexique et thioxydante du foie. *Soc. B.* 30 avril 1927.

LOEPER, OLLIVIER et LESURE. — Variations de l'amino-acidémie chez les mélanodermiques. *Soc. B.* 21 novembre 1925.

LOEPER, OLLIVIER et TONNET. — Les taux du soufre dans le serum des mélanodermiques. *Soc. B.*, 13 juin 1925.

LOEPER, RAVIER et LESURE. — Les deux pigments du diabète bronzé. *Soc. Méd. Hôp.* 20 juillet 1928.

LOEPER et OPPENHEIM. — Pathologie des glandes surrénales. Traité de médecine de DEBOVE, ACHARD et CASTAIGNE, 1904.

MARGAINE. — Contribution à l'étude du pigment dans le diabète bronzé. *Revue de Médecine*, 1905.

MASSON. — Les cellules de Langelhaus. Leur rôle dans les échanges dermo-épidermiques. *Bull. de la S. F. de Dermat. et de Syphiligr.* N° 4, 1921.

MICHEL. — Les mélanodermies biliaires. *Thèse Paris*, 1902.

OLLIVIER. — La cirrhose pigmentaire. *Thèse Paris*, 1925.

PAISSEAU et OUMANSKY. — Syndrome hypophysaire avec cirrhose du foie et splénomégalie. *Soc. Méd. Hôp.* 14 février 1930.

RICHTER. — Contribution au sujet de la mélanodermie par eau de Cologne ou maladie de Berlock. *Mediz. Woch.* N° 9, 27 fév. 1931.

SÉZARY (A.). — Sympathique et pigmentation cutanée. *Progrès Médical*, 1923.

VÉRICOURT (Royer de). — Le syndrome endocrino-hépatomyocardique. (Sur un aspect des cirrhoses pigmentaires). *Thèse de Paris*, 1935).

VERNE (J.). — Problèmes pigmentaires actuels; la mélanogénèse. *Rev. Gén. de Sc. pures et appliq.* Paris 1925.

ZULE. — Traitement de la maladie d'Addison avec le cortigène et la cure du jus du citron *Deutsche Med. Wochenschrift*, 1933, p. 652.

